

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger RAYMOND

Interne à Ste-Périne

Né le 26 octobre 1904, à Condat (Cantal)

LA TOXICITÉ DU TABAC

(données expérimentales)

Président : M. Léon BINET, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1933

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

Raymond



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552816_0019

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger RAYMOND

Interne à Ste-Périne

Né le 26 octobre 1904, à Condat (Cantal)

LA TOXICITÉ DU TABAC

(données expérimentales)

Président : M. Léon BINET, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1933

LE DOYEN : M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoulLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale.....	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	CUNEO.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Leon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	MAUCLAIRE.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN..... Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale
 BRULE..... Pathologie médicale.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT... Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT.... Pathologie médicale.
 ECALLE..... Obstétrique.
 FEY..... Urologie.
 Pathologie expérimentale.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale
 GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino Laryng.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 N..... Pathologie médicale.
 JOANON..... Hygiène.

MM-

LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI Neuro-psychiatrie.
 LIAN..... Pathologie médicale.
 MONDOR..... Pathologie chirurgicale
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOURE..... Pathologie chirurgicale
 Histologie.
 OBERLING.... Anatomie pathologique
 OLIVIER..... Anatomie.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUENU.....
 RICHTER..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SEZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE... Pathologie expérimentale
 VALLÉRY-RADOT
 (Pasteur) ... Pathologie médicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 VELTER..... Ophtalmologie.
 VIGNES..... Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX..... Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

REITTERER... Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.

MM.
 MOCQUOT Clinique chirurgicale
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale
 GUENIOT — —

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur
 sans chaire.

FREY.....
 CHAILLEY-BERT
 LEDOUX-LEBARD.....
 WEILL-HALLE

{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
 l'adulte pour les accidentés du travail, les
 mutilés de guerre et les infirmes adultes.
 Stomatologie.
 Education Physique.
 Radiologie clinique.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui me fit aimer la médecine, mais fut
ravi trop tôt à mon affection.

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MON MAÎTRE
ET PRÉSIDENT DE THÈSE
LE PROFESSEUR LEON BINET

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL NECKER

Il a bien voulu nous ouvrir les portes
de son laboratoire après nous avoir guidé
pendant un an au cours de notre internat
à Sainte-Périne. Il nous a fait profiter de
ses conseils, de son appui ; nous lui disons
notre très profonde gratitude.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
ETIENNE CHABROL
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

Qui a été pour nous le conseiller de tous
les instants, qui ne nous a ménagé ni son
temps, ni sa peine.

En témoignage de notre respectueuse
affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

M. le Professeur E. SERGENT,
M. le Professeur A. GOSSET.
M. le Professeur F. RATHERY.

Externat :

M. le Docteur A. BRÉCHOT.
M. le Professeur Agrégé E. CHABROL.
M. le Docteur O. CROUZON.
M. le Docteur VURPAS.

Externat en premier :

M. le Professeur Agrégé P. ALGLAVE.
M. le Docteur M. GUIMBELLOT.

Internat à Sainte-Périne :

M. le Professeur Léon BINET.
M. le Docteur Paul JACQUET.
M. le Docteur J. RACHET.
M. le Docteur R. MARQUÉZY.

A Monsieur le Docteur L. GARRELON
CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Avec nos sentiments les plus sincères-
ment dévoués.

A DANIEL BARGETON.
Au Docteur M. V. STRUMZA
ASSISTANTS du LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Avec notre amicale reconnaissance.

INTRODUCTION

Rien n'est plus discuté que l'action du tabac sur l'homme et depuis longtemps biologistes et médecins sont en désaccord.

Certains auteurs, par le fait seul qu'ils sont fumeurs, soutiennent la non nocivité du tabac.

D'autres auteurs, au contraire, affirment la toxicité du tabac pour les humeurs et les organes.

Sans doute, il existe des cas indiscutables d'intoxication par le tabac : ce sont les empoisonnements aigus qui vont depuis les formes légères, curables (celle de la première pipe ou de la première cigarette), jusqu'aux formes suraiguës, dont il existe des cas célèbres :

Empoisonnement du poète de Santeuil, victime d'une dangereuse plaisanterie du prince de Conti, empoisonnement en 1850, de Gustave Fougny par Bocarmé, affaire retentissante à laquelle on doit le procédé de Stas pour l'extraction des alcaloïdes ; empoisonnement cité par Hildebrand, des hussards d'un escadron qui passaient en fraude des feuilles de

tabac enroulées autour du corps ; citons encore les empoisonnements thérapeutiques alors que l'on employait la décoction de feuilles de tabac en lavement et les pansements au tabac.

Ce sont toutes là des intoxications tabagiques évidentes, sans doute, mais exceptionnelles et d'un intérêt surtout historique.

L'intoxication chronique, beaucoup plus fréquente est, de ce fait, beaucoup plus intéressante ; mais elle est précisément discutée ; en effet, les troubles les plus divers ont été attribués au tabac dans les domaines respiratoire et circulatoire, digestif, nerveux ; nombre de troubles psychiques ou sensoriels relèveraient du tabac.

En réalité, le tabagisme est rarement isolé : il s'associe souvent à l'alcoolisme, au saturnisme, à la syphilis. Et dans chacun des troubles incriminés, il est difficile, en général par les seules données de la clinique, d'accuser à coup sûr le tabac.

Cependant, l'expérimentation poursuivie en général sur l'animal, quelquefois sur l'homme (dans quelques cas particuliers que nous rapporterons) permet de mettre en évidence l'action toxique certaine du tabac.

Et il nous a paru intéressant de consacrer notre thèse à l'étude expérimentale de l'intoxication tabagique, en rappelant les travaux du laboratoire de

physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, auxquels nous avons participé dans une modeste mesure, sous la direction et avec les conseils de notre maître, le professeur Léon Binet, et avec la collaboration de nos amis, Daniel Bargeton et M. V. Strumza.

Ce travail sera divisé en quatre parties :

I. Nous envisagerons d'abord l'action du tabac sur la circulation et particulièrement sur la tension artérielle.

II. Dans un deuxième chapitre, nous étudierons les modifications du sang sous l'influence du tabac : variations des éléments figurés du sang sur lesquels le tabac exerce une action certaine, mais jusqu'à ce jour peu approfondie ; modifications du taux du sucre sanguin, et l'hyperglycémie tabagique a suscité des travaux récents en France et à l'étranger ; cette étude nous donnera un aperçu de l'action du tabac sur la nutrition ;

III. Puis nous envisagerons l'action du tabac sur le système nerveux ; ce troisième chapitre nous permettra, dans certaines expériences tout au moins, de comparer l'action toxique du tabac chez l'animal et chez l'homme.

IV. Nous terminerons par une étude expérimentale de l'accoutumance tabagique possible, passant ainsi, brièvement, du laboratoire à la clinique.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DU TABAC SUR LA CIRCULATION SANGUINE

Les troubles cardiaques divers accusés par les fumeurs (palpitations, angoisse précordiale, douleur angineuse parfois réveillée par la cigarette ou la pipe) attirent souvent l'attention des médecins sur la toxicité du tabac vis-à-vis de l'appareil circulatoire ;

Des signes d'éréthisme parfois, une tachycardie souvent constatable chez des sujets depuis longtemps accoutumés au tabac, sont de découverte fréquente au cours d'un examen clinique de fumeurs ;.

Des cas de mort rapide, par crise angineuse typique nettement concomitante ou consécutive à l'usage du tabac, sont des faits rares, mais incontestables ; un certain nombre d'entre eux ont fait le sujet de la thèse de H. Blanc, travail inspiré par N. Fiessinger.

Aussi des travaux relativement anciens, ont cherché

à préciser, expérimentalement, la nature de cette action sur l'appareil circulatoire.

La première étude d'ensemble appartient à l'Ecole de Montpellier : c'est à Ch. Fleig et à son collaborateur P. de Visme que l'on doit ce travail de base ; toutes les expériences consécutives confirment cette étude biologique fondamentale.

En nous appuyant sur ces travaux, en les analysant, nous envisagerons l'action du tabac, sur la pression artérielle, sur le cœur, sur les vaisseaux ; nous exposerons brièvement nos constatations personnelles ; enfin nous résumerons les conceptions récentes tendant à expliquer cette action circulatoire du tabac.

* * *

Action de la fumée de tabac sur la pression sanguine

Ch. Fleig et de Visme étudient cette action dans une note de la Société de Biologie du 9 novembre 1907 :

Dans une première expérience, ils injectent, dans les veines d'un chien chloralósé, 8 cm³ de salive où l'on a fait barboter la fumée provenant des 3/4 d'une cigarette ; ils notent : une *forte chute de pression initiale, suivie d'une hausse extraordinairement intense ; puis une baisse progressive de cette tension qui finira*

par descendre au-dessous du niveau primitif : en outre, ils constatent des irrégularités cardiaques.

Ils expérimentent ensuite des extraits aqueux et alcooliques de fumée et obtiennent des résultats identiques ;

Ils ne constatent pas de chute initiale avec l'extrait éthéré.

Ils insistent, en terminant, sur la *hausse formidable de la tension artérielle* : 30 cm³. de mercure. Signalons-le, nous reviendrons sur ce point tout particulièrement intéressant de leur étude.

* * *

Action du tabac et de la nicotine sur le cœur

Les effets de la nicotine sur le cœur avaient déjà été signalés par Cl. Bernard : III gouttes de nicotine à un chien faisaient passer son pouls de 115 à 332 ; après section des pneumogastriques pas de modifications du pouls ; le tabac agit donc sur le cœur par l'intermédiaire du pneumogastrique ; cette forte dose de nicotine le paralyse ; à faibles doses, par contre, Cl. Bernard constate une phase de ralentissement du cœur précédant la phase d'accélération.

Cette expérience fondamentale est reprise par Ch.

Fleig et P. de Visme : ils opèrent sur le chien chloralosé ; l'inhalation bucco-pulmonaire de fumée de tabac (caporal ordinaire) entraîne :

d'abord, une forte et brusque chute de la pression carotidienne, d'autant plus marquée que l'inhalation est plus forte (cette chute est d'ailleurs inconstante, parfois remplacée par une hausse) ; contemporain de cette chute ils notent un *ralentissement extrême du cœur* ;

puis, quelques secondes à quelques minutes après le début, la pression remonte rapidement bien au-dessus de la normale et peut atteindre un chiffre considérable ; *le cœur est alors souvent très accéléré* ; enfin, *retour progressif vers la normale*.

L'inhalation intra-pulmonaire après trachéotomie à des effets identiques ; l'inhalation bucco-laryngée a une action moins intense, moins rapide, moins longue.

Le tabac dénicotinisé (caporal doux) entraîne des réactions moins intenses.

L'insufflation sous-cutanée de fumée en nature, chez le chien, produit des effets identiques, mais **plus intenses**.

Dans une note de la Société de Biologie datée du 1^{er} février 1908, Ch. Fleig, et P. de Visme étudient le mécanisme des effets *cardiaques de la fumée de tabac*.

Les modifications cardiaques des gaz irritants sont

réflexes : elles ne se produisent plus après section des vagues ; l'action de la fumée de tabac est plus intense, plus complexe ; en effet, l'inhalation bucco-pulmonaire ou intra-pulmonaire de fumée s'accompagne :

en premier lieu de ralentissement du cœur, qu'explique *l'excitation de l'appareil inhibiteur du cœur* (la partie initiale du ralentissement est due à un réflexe du vague, car ce ralentissement est moins rapide, moins marqué chez l'animal vagotomisé ; la partie secondaire du ralentissement est due à l'absorption pulmonaire de divers produits actifs de la fumée, lesquels agissent directement sur le cœur) ;

puis on note l'accélération du cœur, par *paralysie de l'appareil inhibiteur, s'ajoutant à l'excitation de l'appareil accélérateur* (cette dernière action est isolée chez les animaux atropinisés) ;

enfin le ralentissement du cœur après la phase d'accélération est dû à la fatigue *de l'appareil accélérateur* ; l'augmentation d'amplitude des contractions s'explique par le ralentissement du cœur et *l'action cardiotonique de la nicotine*.

L'action de l'inhalation bucco-laryngée de fumée de tabac est moins rapide, moins complexe : il n'y a pas de paralysie de l'appareil inhibiteur.

L'injection d'extraits liquides de fumée, les insufflations sous-cutanées de fumée ont une action

analogue à celle des inhalations bucco-pulmonaires ; si les injections sont répétées elles entraînent parfois une paralysie prolongée de l'appareil cardiaque inhibiteur.

L'extrait de fumée sur le cœur isolé du lapin en circulation coronaire, s'accompagne d'un ralentissement puis d'une accélération, avec ou sans paralysie de l'appareil inhibiteur ; souvent le rythme se régularise. Le cœur isolé en circulation coronaire se comporte comme celui de l'animal entier. La fumée de tabac a une action cardiotonique nette.

A. Clerc, reprend cette étude s'attachant plus particulièrement à *l'action de la nicotine sur le cœur isolé en circulation coronaire*, utilisant pour cela l'appareil de perfusion de Pachon.

Il étudie avec son collaborateur Pezzi, l'effet du liquide de Ringer-Locke contenant de la nicotine en solution ; le taux de concentration varie entre 1 p. 1000 et 1 p. 5000000 ; ils utilisent le cœur du lapin, du chien, du singe ; ils notent d'abord *l'arrêt du cœur en diastole*, arrêt plus ou moins long, portant surtout sur le ventricule ; puis une *tachycardie avec augmentation d'amplitude des contractions* (celles-ci parfois alternantes au début peuvent donner l'impression d'une bradycardie ; les battements se régularisent ensuite).

L'arrêt s'explique par l'excitation de l'appareil

inhibiteur ; l'accélération par l'excitation de l'appareil accélérateur ; *elle n'est pas la conséquence de la paralysie de l'appareil inhibiteur, car elle persiste même après le passage d'une solution d'atropine* ; enfin la nicotine a sur le cœur une *action tonique*.

Dans une deuxième série d'expériences A. Clerc étudie les *fibrillations* sous l'influence de 1/10 mg. (par kg d'animal) de nicotine intra-veineuse ; il note une première phase d'arrêt de l'oreillette avec ralentissement ventriculaire accentué ; puis pendant 2 à 3 minutes des fibrillations auriculaires avec arythmie complète du ventricule ; enfin, une phase de reprise des battements auriculaires avec arythmie sinusale transitoire, les battements finissant par se régulariser

La fibrillation de l'oreillette dépend probablement d'un trouble de son innervation consécutif à l'excitation du pneumogastrique par la nicotine ; l'arythmie complète du ventricule est sous la dépendance de la fibrillation de l'oreillette.

Une troisième série d'expérience de A. Clerc, montre une *action analogue sur le cœur, de la fumée de tabac et de la nicotine* : même arrêt en diastole, même bradycardie avec renforcement des contractions, même tachycardie de quelques minutes, même baisse progressive des pulsations allant jusqu'à l'arrêt définitif.

Les résultats sont plus rapides avec le *tabac d'Orient*

qu'avec le tabac ordinaire ; le *tabac dénicotinisé* (caporal doux) a une action plus lente, mais progressivement dépressive, sans arrêt en diastole, sans bradycardie et surtout sans renforcement des contractions ; à la nicotine appartient donc l'action cardiotonique ; l'action déprimante n'est pas particulière au tabac ; les résultats sont analogues, par exemple, avec la fumée produite par combustion de feuilles de chêne.

En résumé : action cardiotonique de la nicotine, déjà signalée par Ch. Fleig pour la fumée de tabac.

Action sur le rythme cardiaque : d'abord excitation de l'appareil inhibiteur pour Ch. Fleig et pour A. Clerc ; puis excitation de l'appareil accélérateur pour ces deux auteurs avec paralysie de l'appareil inhibiteur pour Ch. Fleig, sans paralysie pour A. Clerc.

Enfin, action déprimante des produits de combustion du tabac, produits de combustion mal définis.

*
* * *

Action du tabac et de la nicotine sur les vaisseaux

Cl. Bernard a noté le premier l'action de la nicotine sur les vaisseaux : examinant sous le microscope la membrane interdigitale d'une grenouille empoisonnée par la nicotine, il vit ses vaisseaux se retrécir et même

se vider complètement ; les mêmes effets s'observent par galvanisation du grand sympathique ; la nicotine agirait donc, pour Cl. Bernard, par l'intermédiaire du grand sympathique.

Ch. Fleig et P. de Visme étudient l'action de la fumée de tabac sur les phénomènes vaso-moteurs : ils utilisent, comme dans les expériences précédentes, la fumée en nature et ses produits de condensation ou de dissolution dans divers liquides (salive, eau salée physiologique, sérum sanguin ou sang, alcool, éther) ;

Après inhalation bucco-pulmonaire de fumée de tabac (caporal ordinaire) chez un chien chloralosé, ils notent : sur la pression carotidienne et le cœur les modifications déjà signalées.

Au niveau du rein : vaso-constriction extraordinairement intense de 5 à 10 minutes ; parfois ébauche de vaso-dilatation quand la pression remonte brusquement ; puis la vaso-constriction continue ; enfin vaso-dilatation très marquée et définitive parfois.

Au niveau de la patte, les modifications vasomotrices sont parallèles à celles du rein ;

L'action sur le cerveau, sur les muqueuses de la bouche et du nez est inverse de celle du rein ;

Parfois mort des chiens par paralysie respiratoire et vaso-motrice

Après trachéotomie, l'inhalation bucco-laryngée a une action moins intense, moins rapide, moins

longue ; l'inhalation intra-pulmonaire directe a des effets identiques à l'inhalation bucco-pulmonaire.

Le tabac dénicotinisé (caporal doux) entraîne des réactions moins intenses.

Les fumées de luzerne, de formol, de brome, n'ont aucune action vaso-motrice.

L'injection intra-stomacale et intra-portale de fumée de tabac ne produit aucun effet.

L'insufflation sous-cutanée de fumée en nature produit chez le chien : tout d'abord, une accélération respiratoire, une chute de pression, une forte vaso-contriction rénale, un ralentissement extrême du cœur ; puis de longues dyspnées, une hausse de pression, une vaso-dilatation rénale.

La fumée de tabac a chez le lapin des effets identiques, mais plus marqués.

Enfin, détail intéressant, la diminution volumétrique du rein, au cours de ces expériences, relève non du simple ralentissement cardiaque comme le pense V. Pachon, mais (pour Ch. Fleig et P. de Visme) d'une vaso-contriction vraie, car :

cette diminution volumétrique se produit aussi bien à la chute qu'à la hausse de tension ; elle se produit au cours de l'inhalation bucco-laryngée dans laquelle manque souvent le ralentissement initial du cœur. On la note encore après vagotomie double, sans ralentissement initial du cœur. Elle existe lors-

qu'on fait agir, sur le rein isolé en circulation artificielle, de très faibles doses d'extraits aqueux de fumée.

De ces expériences, nous retiendrons le *rôle vaso-constricteur de la fumée de tabac* sur le cœur, sur le rein, sur les vaisseaux, exception faite de la circulation cérébrale, et nous reprendrons plus longuement ce dernier point.

Cette étude cardio-vasculaire a été reprise plus récemment par plusieurs auteurs, et en particulier par des expérimentateurs étrangers :

Des recherches pléthysmographiques poursuivies sur l'homme dans le service de D. Danielopolu par D. Simici et L. Marcu ont permis à ces auteurs de tirer les conclusions suivantes :

la fumée du cigare, produit momentanément, tant chez des sujets fumeurs que chez les non fumeurs, des troubles prononcés dans l'appareil cardio-vasculaire qui peuvent durer quelquefois plus d'une demi-heure après la cessation de la fumée. Ces troubles se caractérisent par des phénomènes surtout de vaso-constriction qui ont lieu d'abord dans le territoire des vaisseaux centraux et ensuite aussi dans celui des vaisseaux périphériques. L'élévation de la tension artérielle est prononcée : 2 et même 3 cm de mercure pour la maxima et 1 à 1,5 pour la minima. La fumée du cigare produit en même temps une accélération marquée du pouls (10, 20, 40 pulsations par minute).

De récentes expériences de H. Henri Henriksson ont porté sur les perturbations circulatoires notées chez le lapin sous l'influence de la fumée de tabac et nous soulignons, dans les conclusions de l'auteur, l'augmentation de la résistance vasculaire, la forte élévation de la tension artérielle.

Ces travaux démontrent *le pouvoir vaso-constricteur et hypertenseur* de la fumée de tabac, tant sur l'animal que sur l'homme.

Pendant l'action vaso-constrictive de la fumée de tabac n'est pas générale ; elle ne s'applique pas, nous l'avons signalé, à la circulation cérébrale. Elle est discutée, nous allons le voir, quant à la circulation coronarienne.

*
* * *

Cliniquement, Huchard, Potain décrivaient une angine de poitrine tabagique ; physiologiquement on expliquait le rôle du tabac par l'action vaso-constrictive de la nicotine sur la circulation coronarienne : Ch. Fleig, A. Gy dans la thèse inspirée par G. Guillaïn, A. Clerc mettent en évidence ce rôle vaso-constricteur, et nous avons analysé leurs expériences ; Félix Meyer, Sawodskoy, Kravkoff, expérimentant sur les coronaires, confirment cette action vaso-constrictive coronarienne.

Par contre, Ch. Laubry et ses collaborateurs J. Walser et E. Deglaude, infirment ces résultats, dans une note récente de l'Académie de médecine : au cours de leurs belles expériences, ils étudient *l'action du tabac et de la nicotine sur le débit coronarien*.

Ils utilisent, par litre de Ringer, des doses de nicotine variant de II à C gouttes d'une solution aqueuse à 1 % telle que XXV gouttes égalent 1 gramme, ce qui correspond à des dilutions comprises entre 1 p. 1.250.000 et 1 p. 25.000. Ils utilisent des macérations de tabac « à chiquer » de concentration, par litre de Ringer, variant de 1 p. 833.000 à 1 p. 50.000. Ils se servent du cœur isolé de lapin, suspendu, par l'aorte sectionnée, à une canule par laquelle ils font passer les solutions à étudier ; de leurs expériences, ils ont tirés les conclusions suivantes :

1° L'action de la macération de tabac et celle de la solution de nicotine, exercent à des taux de nicotine équivalents, des effets identiques ;

2° Les doses faibles (II à V gouttes de solution de nicotine à 1 p. 100) ont constamment provoqué une augmentation du débit coronarien variant entre 30 et 60 p. 100 du chiffre initial.

Les doses moyennes (X à XII gouttes), une augmentation constante du débit coronarien, variant de 5 à 20 p. 100 du chiffre initial.

Les doses fortes (XX à C gouttes) provoquent,

de façon constante, une diminution du débit coronarien, qui tombe de 10 à 20 p. 100 au-dessous de son chiffre initial.

3° Les variations du débit coronarien sont indépendantes des modifications du rythme et de l'amplitude des contractions cardiaques.

4° La nicotine exerce donc, au point de vue expérimental, une forte action vaso-dilatatrice à doses faibles, une faible action vaso-constrictive, à doses fortes.

Or, disent les auteurs, un fumeur moyen consommant 10 cigarettes par jour, absorbe donc environ 12 mg. 5 de nicotine, soit 2 mg. 5 par litre de sang, ou VI gouttes par litre de la solution ; à cette dose « la nicotine, n'exerce sans doute pas sur les coronaires d'action constrictive ». Ce même raisonnement s'applique à des doses doubles.

Donc, « l'élément vaso-constricteur coronarien joue un rôle nul ou négligeable (si même l'action vaso-dilatatrice du tabac ne peut se montrer favorable) dans le mécanisme des crises angineuses liées à l'intoxication tabagique, tandis que l'action toxique sur les éléments nerveux du plexus cardiaque est au premier plan ».

* * *

Quoi qu'il en soit, nous avons été amené à reprendre

le problème des modifications de la tension artérielle et du rythme cardiaque chez l'animal soumis à des inhalations de fumée de tabac.

Dirigé et conseillé par le Professeur Léon Binet, collaborant avec Daniel Bargeton, nous avons expérimenté au laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, sur plusieurs chiens; chaque animal était chloralosé assez longtemps avant l'expérience; la quantité de tabac utilisée dans chaque expérience était constante : le contenu d'une pipe, soit environ 3 grammes; toutes les inhalations de fumée ont été faites par voie trachéale après trachéotomie; la sonde trachéale était placée 20 minutes avant le début de l'inhalation.

Le 28 juillet 1933, nous avons fait inhaler de la fumée de tabac ordinaire pendant 15 minutes (15 h. 55 à 16 h. 10) à un chien de 17 kg. chloralosé à 14 h. 30; sur ce même chien nous faisons une deuxième inhalation, 55 minutes après la première (17 h. 5 à 17 h. 15).

Le 13 octobre 1933, nous avons fait inhaler de la fumée de tabac ordinaire pendant 6 minutes, 30 secondes, à une chienne de 19 kg, chloralosée; puis nous avons sectionné les vagues, et, 20 minutes après la vagotomie, sur la même chienne, nous avons fait une inhalation identique pendant 9 minutes, 30 secondes.

Le 10 novembre 1933, nous avons fait inhaler de

la fumée de tabac dénicotinisé pendant 11 minutes à une chienne de 16 kg. chloralosée.

Sur cette même chienne, nous avons fait une inhalation identique avec du tabac ordinaire.

Le 23 novembre 1933, nous avons fait inhaler de la fumée de tabac ordinaire pendant 12 minutes, à une chienne de 19 kg. chloralosée ; sur cette même chienne nous avons suivi les modifications de la glycémie ; nous reverrons ce fait ultérieurement.

Pour chaque animal en expérience, nous avons étudié, sur les tracés, les variations tensionnelles ; nos résultats n'ont fait que confirmer les travaux ultérieurs :

Cependant, nous n'avons que rarement constaté la chute initiale de pression ; lorsqu'elle existe elle est peu marquée.

1^o Rapidement (quelques secondes à une 1/2 minute) nous notons une hausse extraordinairement intense de la tension artérielle (prise au niveau de l'artère fémorale) ; cette élévation tensionnelle est considérable doublant souvent le chiffre initial (16 cm. de mercure à 26-28 cm. de mercure dans notre expérience du 23 novembre 1933), cette hausse porte sur la maxima et sur la minima ; mais davantage sur la maxima, l'amplitude des contractions cardiaques étant très augmentée

Cette hypertension après avoir rapidement atteint

son acmé (3 minutes dans l'expérience du 23 novembre) descend progressivement ; cette baisse commence et se poursuit même si l'inhalation de fumée de tabac est prolongée.

Par contre une nouvelle inhalation à plusieurs minutes de la première (55 minutes dans l'expérience du 28 juillet 1933) s'accompagne d'une nouvelle poussée hypertensive, moins intense cependant que la première.

Au bout d'un temps variable (8 minutes 30, après l'acmé hypertensive dans l'expérience du 23 novembre 1933) la tension artérielle se stabilise à un niveau inférieur à la tension initiale (30 minutes après la fin de l'inhalation, dans l'expérience du 23 novembre, la tension artérielle n'était pas remontée à son chiffre initial et lui restait inférieur de 1 à 2 cm. de mercure).

2° Les modifications du rythme cardiaque sont les mêmes que celles constatées par Ch. Fleig et A. Clerc:

Cependant, nous n'avons pas constaté de tachycardie contemporaine de l'hypertension, mais une bradycardie initiale peu marquée d'ailleurs, mais se prolongeant tant que dure l'hypertension ; ce ralentissement du rythme cardiaque cesse ensuite progressivement à mesure que baisse la tension et le rythme cardiaque revient à un chiffre sensiblement voisin du chiffre initial.

Nous avons déjà signalé l'action cardiotonique de

la fumée de tabac; l'amplitude des contractions baisse à mesure que descend la tension artérielle; comme celle-ci, l'amplitude reste à un niveau inférieur au niveau initial.

3° Le tabac dénicotinisé (expérience du 19 novembre 1933) nous a donné un tracé analogue, (comme aspect sinon comme intensité) au tracé fourni par le tabac ordinaire; contrairement aux conclusions de A. Clerc, nous avons constaté une action cardiotonique également nette dans les deux cas.

4° Après vagotomie (expérience du 13 octobre 1933) nous constatons un effet hypertensif intense avec tachycardie, puis baisse tensionnelle progressive; nous notons l'absence de bradycardie réactionnelle

Nos résultats concordent donc sensiblement avec les travaux de Ch. Fleig et ceux de A. Clerc, sauf pour ce qui est du tabac dénicotinisé. Signalons d'ailleurs que A. Tournade et J. Malméjac n'ont noté, dans leurs expériences sur la fumée de tabac après anastomose surrénalo-jugulaire entre deux chiens, aucune différence dans les réactions au tabac avec nicotine ou sans nicotine.

Nous publions le tracé particulièrement typique obtenu dans l'expérience du 23 novembre 1933 (fig. 1).

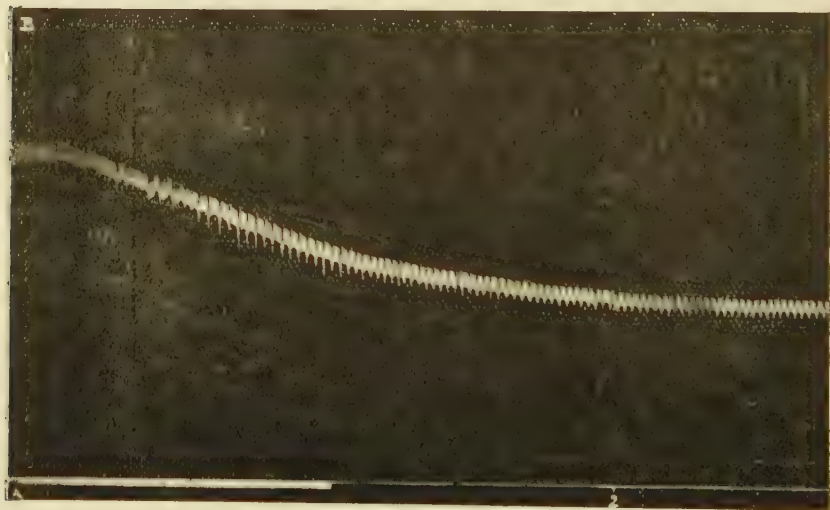
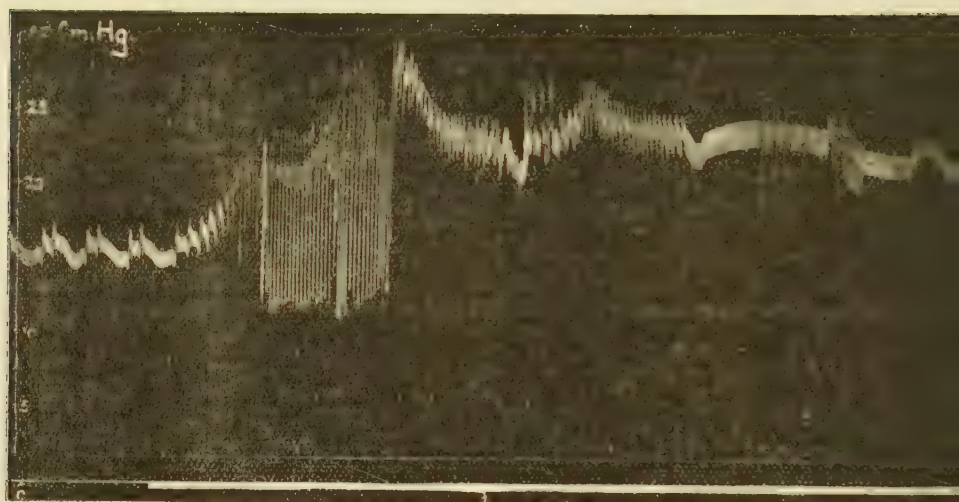


Fig. 1. — Etude de la pression artérielle chez une chienne de 19 kg. chloralosée, trachéotomisée, inhalant la fumée de 3 grammes de tabac bleu en 12 minutes (3 minutes de tracé ont été supprimées par la coupure en AB).

Prises de sang pour recherche de la glycémie en O. 1 et 2.

* * *

La question a été envisagée de savoir la *nature des causes déterminant cette hypertension, ces modifications cardio-vasculaires* :

Depuis de nombreuses années déjà, plusieurs auteurs avaient insisté sur l'importance des *lésions surrénales* :

Gouget d'une part, L. Bernardet Bigart par ailleurs, signalent des lésions traduisant l'hypérépiphrie à la suite d'intoxications expérimentales ;

P. Carnot insiste sur la toxicité toute particulière de la nicotine vis-à-vis des surrénales.

Boveri constate 3 cas d'hypertrophie surrénale sur 16 lapins intoxiqués ;

Ball signale 3 cas sur 14 lapins et met en évidence au microscope des formations hyperplasiques.

Le professeur G. Guillaïn et son élève A. Gynotont parfois une hypertrophie très notable des surrénales ; chez tous les lapins ils mettent en évidence une suractivité surrénale ; au microscope des lésions hyperplasiques avec parfois des vacuoles, et parfois même un bouleversement architectural. Ces lésions prédominent sur la médullaire.

Pour de nombreux auteurs, parmi lesquels il faut citer Gouget, Letulle, Vaquez, Boidin, Aubertin et Ambard, l'hypertension proviendrait de la suractivité des capsules surrénales, il s'agirait d'hypérépiphrie par intoxication.

D'autre part, la nicotine a une action toxique sur les ganglions sympathiques, action bien mise en évidence par Langley sur les synapses ganglionnaires d'où, par analogie, une action comparable sur la médullaire surrénale.

Ces hypothèses ont été confirmées par les *expériences de A. Tournade et de ses collaborateurs M. Chabrol et J. Malméjac*; ils réalisent une anastomose surrénalo-jugulaire entre deux chiens; quelques secondes après une injection intra-veineuse de nicotine de 0,005 au chien donneur, ils constatent :

Chez le donneur : bradycardie, chute de pression, apnée brève, puis (au bout de 30 à 40 secondes), hypertension, tachycardie, polypnée d'abord, apnée ensuite, enfin chute de pression, reprise des mouvements respiratoires; fait important : on note la sécrétion intensifiée de l'unique surrénale;

Chez le transfusé : hypertension, bradycardie, constriction de la rate.

Les auteurs concluent donc que la nicotine a une action indirecte sur l'appareil circulatoire (vasoconstriction) et sur l'appareil respiratoire, par l'intermédiaire de l'*adrénaline*; une action directe qui se produit même si l'animal est décapsulé.

L'action indirecte se produit même si la glande est énermée par la section des splanchniques; elle agit plus intensément que la strychnine.

Aussi certains effets imputés à la nicotine (athérome, syncope nicotino chloroformique) pourraient s'expliquer par l'adrénalino-sécrétion.

Des expériences ultérieures sur la *syncope nicotino-chloroformique* montre à A. Tournade et ses collaborateurs, le rôle important de l'hypersécrétion adrénalinique dans la production de cette syncope ; cependant elle a pu se produire chez deux chiens décapulés.

Par la suite, de nombreux travaux, notamment à l'étranger, ont mis en évidence l'apparition et le rôle de l'adrénaline après injection de nicotine :

Lugawara injecte 0, 025 mgr à 0,5 mgr de nicotine à un chat ; l'adrénaline apparaît très rapidement ; le retour à la normale se fait après 2 minutes ; au bout de 15 minutes le taux de l'adrénaline est au-dessous de la normale.

Kusultzow étudie l'action de plusieurs poisons ganglionnaires sur la sécrétion des surrénales en perfusion ; la nicotine s'est montrée un des poisons les plus actifs. La sécrétion adrénalinique commence à augmenter pour une concentration de nicotine égale à 1 p. 600.000.000 ; l'action dure 10 minutes ; après lavage au Ringer, pendant 20 minutes, la sécrétion adrénalinique ne s'exagère que pour une concentration de nicotine égale à 1 p. 1.000.000.

Signalons enfin que, si la nicotine à faibles doses

excite la sécrétion surrénale en adrénaline, à fortes doses elle agit sur la surrénale comme sur les ganglions nerveux : elle paralyse les synapses des ganglions nerveux autonomes ; elle paralyse aussi l'activité sécrétoire de la zone médullaire des capsules surrénales (Zunz) : mais il s'agit là de propriétés pharmacodynamiques de la nicotine qui débordent le cadre de notre étude.

Cette hypersécrétion adrénalinique d'origine nicotinique a entraîné de nombreuses hypothèses concernant l'action du tabac sur le sang, la glycémie en particulier ; nous reverrons ultérieurement ces faits.

Quoiqu'il en soit, l'action du tabac sur l'appareil circulatoire semble liée à un double mécanisme :

Action directe constatable chez l'animal décapsulé.

Action indirecte par hypersécrétion d'adrénaline.

CHAPITRE II

ACTION DU TABAC SUR LE SANG LE SUCRE SANGUIN

L'action du tabac sur l'appareil cardio-vasculaire est d'étude relativement ancienne ; les modifications sanguines sous l'influence de la fumée de tabac sont par contre de connaissance récente, aussi bien en ce qui concerne les éléments figurés du sang, qu'en ce qui a trait aux variations du sucre sanguin.

*
* *

Le tabac et les éléments figurés du sang

L'action du tabac sur les *globules rouges* a été envisagée, cependant, depuis longtemps :

Vas notait une diminution des globules rouges parallèle à une diminution de l'hémoglobine, au cours de « l'intoxication chronique par la nicotine ».

Clark, puis Petit confirmaient ces données ;

Velich ne note, par contre, aucune modification quantitative ou qualitative ;

A. Gy, dans la thèse inspirée par le Professeur G. Guillaïn, concluait, sur les résultats discordants fournis par ses examens, dans le même sens que Vélitch ;

Pour Ch. Fleig : l'intoxication intra-utérine, par inhalations faibles de fumée de tabac, entraîne en règle de l'hypoglobulie ; l'intoxication massive d'animaux adultes, s'accompagne d'une anémie intense rétrocedant avec la cause provocante.

Ces résultats paraissent dans l'ensemble assez contradictoires, ou tout au moins assez imprécis ; d'autre part, il s'agit en règle de doses massives qui permettent difficilement une comparaison avec le fumeur normal ; notons toutefois que dans tous ces cas il s'agit d'*intoxication chronique*.

* * *

L'étude de la formule leucocytaire n'a été entreprise que récemment par Jacques Henrion, dans une thèse inspirée par Tinel ; ces auteurs ont fait une étude approfondie des variations de la formule leucocytaire chez de grands fumeurs, normaux par ailleurs ; ils constatent :

Une leucopénie globale légère avec inversion ou tendance à l'inversion de la formule c'est-à-dire :

Diminution du pourcentage des polynucléaires (40, 50 et même 35 p. 100).

Augmentation relative du taux des mononucléaires (surtout grands et moyens).

Eosinophilie en général discrète, mais à peu près constante (parfois très accusée).

A cette formule, il faut ajouter le nombre inusité de leucocytes en lyse (il s'agit le plus souvent de grands et de moyens mononucléaires) ; cette lyse est inconstante, mais parfois d'une netteté et d'une importance singulière sur laquelle insiste l'auteur.

Cette déformation leucocytaire n'est pas constante chez tous les fumeurs (12 sur 14), mais elle s'accroît après usage plus intensif de tabac ; diminue chez ces mêmes fumeurs par abstinence.

Les résultats sont les mêmes chez un fumeur moyen ; par contre, aucun résultat chez un sujet qui ne fume pas.

La déformation leucocytaire est atténuée non supprimée chez un grand fumeur, par ingestion d'extrait total de jaborandi, alors que cette ingestion ne produit pas de leucopénie chez un sujet normal.

Sous l'influence de l'adrénaline l'hyperleucocytose est moindre chez un grand fumeur que chez un sujet normal.

Henrion conclue donc :

Il s'agit d'une modification leucocytaire vraie, généralisée, aussi bien dans le sang périphérique capillaire, que dans le sang veineux.

Elle traduit une diminution de l'activité leuco-formatrice et par conséquent une véritable parésie ou inhibition des centres leuco-formateurs.

La nicotine, et par suite le tabac, étant le plus actif des paralynants du sympathique, il s'agit donc d'une paralysie du tonus sympathique.

Aussi :

Chez les asthéniques, déprimés, déséquilibrés de l'appareil neuro-végétatif, avec atonie remarquable du sympathique, on trouve de grosses modifications.

Chez les agités, les anxieux, les hypertoniques sympathiques, l'influence du tabac est diminuée ou corrigée.

Les antagonistes (adrénaline, pilocarpine) neutralisent plus ou moins l'influence du tabac sur la formule leucocytaire.

* * *

La thèse de Henrion, les travaux déjà cités, envisagent tous des intoxications tabagiques chroniques ; aussi, conseillé et dirigé par le Professeur Léon Binet, en collaboration avec M. V. Strumza, au laboratoire

de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, avons-nous fait une étude systématique des *modifications qualitatives du sang du chien soumis à des intoxications aiguës par la fumée de tabac*.

Les chiens en expérience étaient chloralosés ; pour chaque expérience le poids de tabac était constants représentant le contenu d'une pipe, soit environ 3 grammes de tabac ; pour toutes les expériences nous avons utilisé du tabac ordinaire.

Nos expériences ont été faites avec masque ou sans masque pour contrôler si l'application de ce masque ne pouvait être à l'origine des modifications sanguines constatées ; le masque était toujours appliqué à l'animal assez longtemps avant le début de l'expérience pour éliminer toute asphyxie par surprise.

Le sang était, à chaque prise, retiré de l'artère fémorale ; nos expériences ont porté sur cinq chiens

Expérience N° 1.

Le 23 mai 1933, nous opérons sur un chien de 23 kg ;

Première prise de sang : 1 heure 30 minutes après, le début de l'anesthésie.

Inhalation de fumée de tabac aussitôt après la prise de sang ; cette inhalation dure 14 minutes.

Deuxième prise de sang, 8 minutes 30 seconde : après la fin de l'inhalation.

Expérience N° 2.

Le 27 mai 1933 nous opérons sur un chien de 11 kg. 500.

Première prise de sang 1 heure après le début de l'anesthésie ; inhalation de fumée de tabac, mélangée à un courant continu d'oxygène, pendant 15 minutes.

Deuxième prise de sang à la fin de l'inhalation.

Expérience N° 3.

Le 15 juin 1933, nous opérons sur un chien de 18 kg. On pratique sur ce chien la respiration artificielle et lui fait inhaler un courant d'oxygène ; ainsi la tension artérielle s'élève d'abord, puis se stabilise ;

Première prise de sang quand la tension est stabilisée, après avoir éliminé tout sang asphyxique.

Inhalation de fumée de tabac pendant 18 minutes.

Deuxième prise de sang à la fin de cette inhalation.

Ayant interrompu l'inhalation de fumée on continue à faire respirer au chien, dans son masque, de l'oxygène.

Troisième prise de sang, 18 minutes après la fin de l'inhalation de fumée (nous publions le graphique donné par les résultats de cette expérience) (fig. 2).

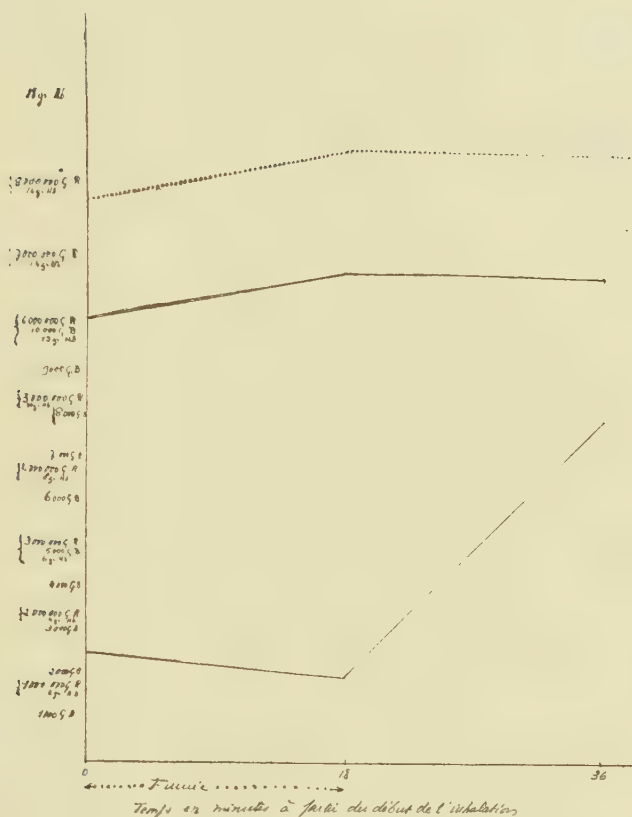


Fig. 2. — Etude de l'action de la fumée de tabac sur les éléments figurés du sang, chez un chien de 18 kg, inhalant la fumée de 3 grammes de tabac en 18 minutes (ligne supérieure : variations de l'hémoglobine ; ligne intermédiaire : variations des globules rouges ; ligne inférieure : variations des globules blancs).

Expérience N° 4.

Le 22 juin 1933, nous opérons sur un chien de 22 kg.

Première prise de sang avant l'inhalation de fumée.

Inhalation de fumée de tabac, associée à un courant d'oxygène pendant 14 minutes.

Deuxième prise de sang à la fin de l'inhalation.

Expérience N° 5.

Le 7 juillet 1933, nous opérons sur un chien de 21 kg. 300.

Première prise de sang 15 minutes après le début de l'anesthésie.

Inhalation de fumée de tabac par trachéotomie sans respiration artificielle pendant 15 minutes.

Deuxième prise de sang pendant l'inhalation au maximum de tension artérielle : 5 minutes après le début de l'inhalation.

Troisième prise de sang à la fin de l'inhalation de la fumée ; repos d'un quart d'heure.

Nouvelle inhalation de fumée pendant 10 minutes entraînant, à nouveau une légère hypertension ;

Quatrième prise de sang à la fin de cette inhalation soit 25 minutes après la fin de la première inhalation de fumée et 40 minutes après la première prise de sang.

Dans chacune de ces expériences, nous avons fait la numération des globules rouges, des globules blancs, nous avons déterminé le taux de l'hémoglobine pour 100 gr. de sang ; nous résumons les résultats obtenus dans le tableau suivant :

	Temps en minutes	G.R.	G.B.	Hb
1 ^{re} expérience ...	0	5.225.000	3.500	11gr.68
	22 1/2	5.950.000	3.500	13gr.68
2 ^e expérience ...	0	5.350.000	6.000	11gr.54
	15	6.690.000	6.000	14gr.81
3 ^e expérience ...	0	6.200.000	2.500	15gr.79
	18	6.840.000	2.000	16gr.90
	36	6.800.000	2.800	16gr.66
4 ^e expérience ...	0	7.000.000	3.000	15gr.41
	14	7.900.000	4.500	17gr.14
5 ^e expérience ...	0	5.725.000	5.000	12gr.50
	5	6.500.000	9.000	14gr.85
	15			14gr.81
	40			17gr.65

La lecture de ce tableau nous permet de conclure :

1^o L'inhalation de fumée de tabac s'accompagne constamment d'une augmentation du nombre des globules rouges (tout au moins dans nos conditions d'expérience : poids de tabac constant et moyen; chien chloralosé longtemps avant le début de l'expérience; hyperglobulie asphyxique éliminée); cette augmentation de globules rouges est toujours considérable variant entre 340.000 et 900.000; elle n'est en rien modifiée par l'inhalation concomitante d'oxygène (expérience 2 et 4); cette hyperglobulie est précoce et dure un certain temps après la fin de l'inhalation en décroissant progressivement; elle semble

indépendante de la concentration de la masse sanguine secondaire à l'injection de chloralose, car :

a) Nos prises de sang sont suffisamment distantes de cette injection pour avoir donné le temps à cette concentration de se terminer ;

b) Lorsque le temps croît, la concentration décroît (prises de sang 2 et 3 dans l'expérience n° 3).

2° Cette augmentation des globules rouges s'accompagne d'une augmentation parallèle du taux de l'hémoglobine ;

3° Les résultats portant sur les globules blancs sont trop discordants pour formuler des conclusions précises.

* * *

Il résulte de cette étude portant sur les éléments figurés du sang que :

1° L'intoxication aiguë chez le chien, réalisée dans nos expériences, s'accompagne d'une augmentation des hématies, parallèle à une augmentation de l'hémoglobine ; cette augmentation est précoce, rapide, comme le serait une hyperglobulie par contraction splénique ; or, l'inhalation de tabac s'accompagne, par hypéadrénalinémie sans doute, de vasoconstriction splénique, ce qui confirmerait ainsi notre hypothèse ; d'autre part, chez le chien, la contraction de la rate

sous l'action de l'adrénaline s'accompagne inconstamment d'une hyperleucocytose ; ceci expliquerait donc les résultats discordants fournis par l'étude des globules blancs ;

2° L'intoxication chronique chez l'homme, constatée dans les travaux de Tinel et Henrion, s'accompagne de leucopénie par action toxique probable du tabac sur les organes leucoformateurs ;

L'étude des hématies, dans les mêmes conditions, n'a pas été faite chez l'homme ; mais il est possible qu'une intoxication chronique entraîne une hypoglobulie par action sur les organes hématopoïétiques ; et ceci expliquerait l'anémie intense, l'hypoglobulie constatée par Fleig sur les fœtus, dans les intoxications de lapines pleines, sur les animaux adultes soumis à une intoxication lente et répétée.

* * *

Pour compléter ce chapitre, signalons que l'on a fait jouer un rôle au tabac, dans la *coagulation du sang* : coagulant à faibles doses par production d'adrénaline, anticoagulant à fortes doses par parésie de l'activité sécrétoire de la zone médullaire des surrénales et diminution des plaquettes sanguines pendant la durée d'action du tabac. Mais il s'agit là de propriétés pharmacodynamiques qui débordent en partie le cadre de cette étude.

* * *

Action du tabac sur la glycémie

Le Professeur G. Guillaïn et son élève A. Gy étudiant les lésions hépatiques dans l'intoxication tabagique expérimentale et établissant un parallèle entre l'animal en expérience et le fumeur, notaient parfois chez celui-ci de la glycosurie.

Mais ce sont surtout des études récentes qui ont démontré les troubles glycorégulateurs sous l'influence du tabac.

Andrea Caponetto écrivait en 1928 : « La fumée de tabac qu'on aspire produit une augmentation du taux glycémique en rapport avec la quantité de fumée aspirée. La nicotine introduite dans l'organisme par voie intra-musculaire à la dose de 1 mg. détermine une hyperglycémie variable qui élève le taux de 0,70 à 0,95 gr. p.1000 au-dessus de sa valeur initiale, ceci aussi bien chez les gens bien portants que chez les diabétiques. L'ergotamine et l'atropine neutralisent l'action de la nicotine sur la glycémie comme elles neutralisent son action sur le poulx, la respiration et la pression du sang ».

A Tournade et J. Malméjac, au cours de leurs expériences d'anastomose surrénalo-jugulaire chez le

chien et d'intoxication de cet animal par la nicotine ou par la fumée de cigarette, insiste sur une hyperglycémie notable, entre autres manifestations.

Deux auteurs danois, Erik Lundberg et Stina Thyselius Lundberg, ont aussi étudié récemment l'influence du tabac à fumer sur la glycémie ; de leurs expériences, ils concluent que :

1° L'hyperglycémie est aussi forte chez les fumeurs que chez les non fumeurs : donc pas d'accoutumance ;

2° L'hyperglycémie provoquée par le tabac semble d'autant plus forte qu'il existe déjà chez ce sujet des troubles de la glycémie ; en effet :

a) Chez un sujet en état d'hyperglycémie par inhalation de tabac, une nouvelle inhalation a, non seulement un effet aussi intense, mais encore accroît fortement cette glycémie.

b) Chez un sujet en état permanent d'hyperglycémie (diabétiques), l'action hyperglycémiant de la fumée de tabac est encore plus intense que chez le sujet sain.

A la suite de ces auteurs, sous la direction du Professeur Léon Binet, en collaboration avec Daniel Bargeton, nous avons recherché l'action hyperglycémiant de la fumée de tabac sur des chiens, dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine.

Toutes nos expériences portent sur des chiens

chloralosés, à jeun, et soumis à l'inhalation de fumée à travers un masque ; le chloralose leur est administré 30 à 45 minutes avant la mise en place du masque pour éviter toute perturbation de la glycémie due à un effet d'asphyxie en cours d'expérience.

Tous nos dosages du sucre sanguin ont été effectués avec la technique de A. Baudoin.

Expérience N° 1.

Le 4 février 1933, nous opérons sur une chienne de 20 kg. ; le masque respiratoire est posé 20 minutes avant le début d'inhalation de la fumée, afin d'éviter tout effet asphyxique ; l'animal inhale, pendant 5 minutes (de 15 h. 45 à 15 h. 50) la fumée d'une pipe (soit 6 gr) de tabac ordinaire :

Une première prise de sang (prise n° 0) est faite avant l'inhalation ;

10 minutes après le début de l'inhalation, 5 minutes après la fin de l'inhalation, deuxième prise de sang (prise n° 1).

3^e prise de sang (prise n° 2) 10 minutes après la fin de l'inhalation ;

4^e prise (prise n° 3) 15 minutes après la fin de l'inhalation ;

5^e prise (prise n° 4) 40 minutes après la fin ;

6^e prise à 17 heures (prise n° 5) 70 minutes après la fin.

Expérience N° 2.

Le 11 février 1933, nous opérons sur un chien de 13 kg ; le masque est, de même, posé 20 minutes avant le début d'inhalation de la fumée ; l'animal inhale en 7 minutes 30 secondes, 7 grammes de tabac gris ;

Avant l'inhalation, prise de sang n° 0.

Les prises successives sont comptées à partir du début de l'inhalation et s'échelonnent :

2 minutes 30	: prise n° 1.
5 minutes	: prise n° 2.
10 minutes	: prise n° 3.
20 minutes	: prise n° 4.
40 minutes	: prise n° 5.
60 minutes	: prise n° 6.
90 minutes	: prise n° 7.

Expérience N° 3.

Le 16 février 1933, nous opérons sur un chien de 11 kg.200, dépancréaté le 13 février 1933 ; les conditions expérimentales sont les mêmes au point de vue masque ; l'inhalation est beaucoup plus lente : 3 grammes en 15 minutes.

Avant l'inhalation, prise de sang n° 0.

Les prises successives, comptées à partir du début de l'inhalation, s'échelonnent :

- 2 minutes 30 : prise n° 1.
- 5 minutes : prise n° 2.
- 7 minutes 30 : prise n° 3.
- 10 minutes : prise n° 4.
- 15 minutes : prise n° 5.
- 30 minutes : prise n° 6.
- 60 minutes : prise n° 7.
- 1 heure 20 minutes : prise n° 8.

Expérience N° 4.

Le 23 février 1933, nous opérons sur un chien de 12 kg. ; l'animal inhale 5 grammes de tabac bleu en 2 minutes 30 secondes. Avant l'inhalation prise de sang n° 0.

Les prises successives, comptées à partir du début de l'inhalation, s'échelonnent :

- 2 minutes 30 : prise n° 1.
- 5 minutes : prise n° 2.
- 7 minutes 30 : prise n° 3.
- 10 minutes : prise n° 4.
- 15 minutes : prise n° 5.
- 30 minutes : prise n° 6.
- 60 minutes : prise n° 7. (fig. 3).

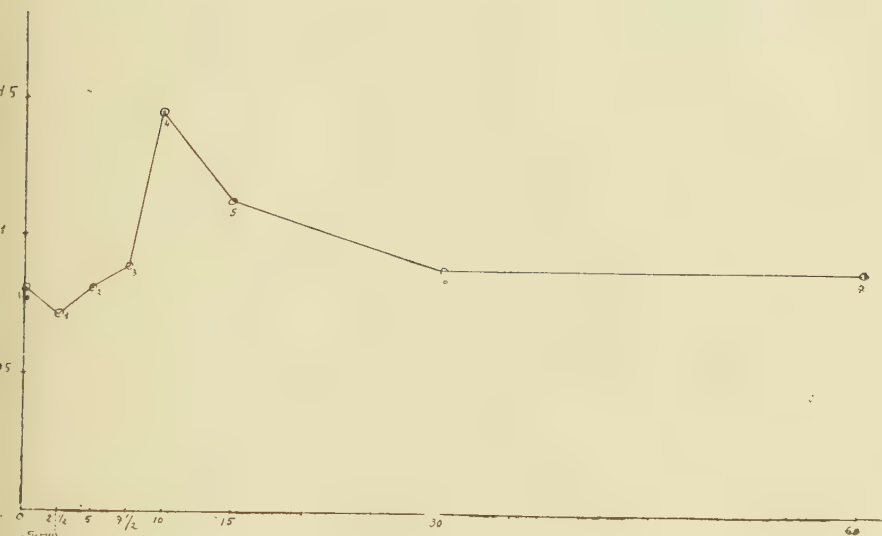


Fig. 3. — Etude de l'action de la fumée de tabac sur la glycémie, chez un chien de 12 kg, inhalant la fumée de 5 grammes de tabac en 2 minute, 30 secondes (glycémie en grammes par litre ; temps, en minutes à partir du début de l'inhalation).

Expérience N° 5.

Le 28 mars 1933, nous opérons sur une chienne de 8 kg. ; le masque est mis 15 minutes avant le début de l'inhalation ; nous faisons 2 inhalations de 5 minutes chacune ; 3 grammes de tabac gris sont employés au cours de chaque inhalation.

Avant la première inhalation, prise de sang n° 0.

Les prises successives comptées à partir du début de la première inhalation s'échelonnent :

- 2 minutes 30 : prise n° 1.
- 5 minutes : prise n° 2.
- 10 minutes : prise n° 4 ; et début de la 2^e inhalation de 5 minutes.
- 22 minutes 30 : prise n° 5.
- 25 minutes : (fin de la 2^e inhalation) : prise n° 6.
- 30 minutes : prise n° 7.
- 40 minutes : prise n° 8.

Dans chacune des expériences, pour chaque prise de sang, nous avons calculé la glycémie ; nous résumons les résultats obtenus dans le tableau suivant :

Temps en minutes	1 ^{re} expérience	2 ^e expérience	3 ^e expérience	4 ^e expérience	5 ^e expérience
Glycémie en grammes par litre de sang					
0	0,97	1,05	2,86	0,805	0,887
2 1/2		1,09	2,88	0,725	0,873
5		1,13	3,06	0,805	1,03
7 1/2			2,86	0,887	
10	1,21	1,94	2,66	1,45	1,21
15	1,33		2,42	1,13	
20	1,13	1,78			1,33
22 1/2					1,25
25					1,35
30			2,58	0,887	1,45
40		1,57			1,37
45	0,93				
60		1,53	2,60	0,887	
75	1,04				
90		1,53			
120			2,66		

La lecture de ce tableau nous permet de conclure :

1° L'inhalation de fumée de tabac entraîne, chez le chien, une élévation nette et constante du taux de la glycémie ;

2° Cette élévation se produit quelle que soit la durée d'inhalation pour une dose de tabac qui varie entre 2 g. 1/2 et 7 gr.

3° Cette hyperglycémie passe par un maximum et décroît ensuite ; ce maximum apparaît de 7 minutes 30 secondes à 20 minutes après le début de l'expérience, le plus souvent 10 minutes après, il est indépendant de la durée de l'inhalation, il peut se produire après ou pendant l'inhalation ; s'il se produit pendant l'inhalation, la baisse progressive de la glycémie se produit même si l'inhalation continue (expérience n° 3).

4° Cette hyperglycémie est parfois précédée d'une hypoglycémie de courte durée (expérience n° 4 et expérience n° 5 dans les deux inhalations) ; lorsque cette hypoglycémie manque, il est au moins une courte période initiale où l'élévation de la glycémie est lente et très peu marquée ;

5° Après avoir présenté son maximum, la glycémie reste longtemps au-dessus du taux initial ;

6° Chez le chien dépancréaté les réactions semblent comparables à celles du chien normal ; cependant le

seul sujet en expérience nous oblige à rester, à ce point de vue, très réservé dans nos conclusions.

De ces expériences nous ne pouvons manquer de rapprocher les expériences sur l'action circulatoire de la fumée de tabac ; les graphiques sont en effet comparables en bien des points aux graphiques que donnerait la pression artérielle :

l'hypoglycémie ou la faible glycémie initiale correspond à la chute tensionnelle que produit souvent l'inhalation de fumée de tabac : l'hyperglycémie est comparable à l'hypertension intense déclenchée par la fumée ;

enfin, même retour progressif de la glycémie et de la tension artérielle.

Sur un même chien, le 23 novembre 1933, avec Daniel Bargeton, nous avons donc été amené à vérifier les modifications parallèles de la glycémie et de la tension artérielle ; dans cette expérience il s'agissait d'une chienne de 19 kg. chloralosée, tracheotomisée, à laquelle nous faisons inhaler la fumée d'une pipe contenant 3 grammes de tabac pendant 12 minutes.

L'inhalation de fumée n'a été commencée qu'après stabilisation nette sur le tracé de la courbe de tension artérielle.

3 minutes avant l'inhalation (prise de sang n° 0),

nous avons retiré du sang à l'artère fémorale ; la glycémie à ce temps 0 était de :

1,09

Nous avons fait une deuxième prise de sang (prise n° 1), au maximum de tension artérielle, 3 minutes après le début de l'inhalation ; la glycémie à ce temps était de :

1,13

Enfin, une troisième prise de sang (prise n° 2), 13 minutes 30 secondes après le début de l'inhalation, 1 minute 1/2 après la fin de l'inhalation, au moment où la tension artérielle était nettement tombée au-dessous de son niveau initial ; la glycémie à ce temps 2 était de :

2,10

Nous n'avons pas fait de prise de sang nous montrant une baisse de la glycémie après son maximum, mais l'expérience nous permet d'affirmer que dans des conditions normales d'expérience, la fumée de tabac chez le chien provoque toujours une hypertension et une hyperglycémie ; l'hypertension est précoce ; l'hyperglycémie est plus tardive ; il résulte donc un décalage entre les graphiques de la tension et de la glycémie ; mais ces graphiques sont comparables sinon identiques et il est aisé de s'assurer de ce fait en jetant un coup d'œil sur le tracé de la tension

artérielle et le graphique de la glycémie que nous avons figurés ensemble.

Nous avons vu le rôle de l'adrénaline à côté du rôle direct du tabac dans l'action hypertensive de la fumée de tabac ; il semble y avoir une action analogue sur la glycémie : à l'adrénaline semble appartenir la rapidité de l'intensité de l'apparition de l'hyperglycémie ; le retard de l'hyperglycémie sur l'hypertension se retrouve ici comme dans l'action expérimentale directe de l'adrénaline.

Mais le tabac semble aussi avoir une action hyperglycémiantе légère qui explique la lenteur de la baisse de cette hyperglycémie. Et par ces conclusions nous rejoignons les expériences de Tournade et Malmôjac qui constatent de l'hyperglycémie notable par hyperadrénalinémie, mais aussi de l'hyperglycémie après décapsulation, due, par conséquent à l'action directe du tabac.

* * *

Nous avons déterminé le taux du calcium sanguin avant et après inhalation de tabac ; mais nous n'avons enregistré que des résultats négatifs, car le taux du calcium s'est montré constant chez les animaux étudiés, malgré de sérieuses agressions à l'aide de fumée de tabac. La négativité des résultats nous a fait éliminer de notre travail le problème de l'*athérome* tabagique dont l'étude est détaillée dans les traités classiques.

CHAPÎTRE III

ACTION DU TABAC SUR LE SYSTEME NERVEUX

Les méfaits du tabac semblent être importants sur le système nerveux ; tout au moins, de nombreux troubles lui sont attribués :

Manifestations psychiques surtout : difficulté de l'effort mental, dysmnésie, diminution de l'attention, de la volonté, troubles du caractère, irritabilité en particulier.

Troubles sensitifs : céphalée, algies abdominales, insomnie

Manifestations motrices : tremblement, spasmes myoclonie, vertiges.

Désordres sensoriels parfois : amblyopie, névrite rétro-bulbaire, scotome central ou paracentral, surdité.

En réalité dans ce domaine comme dans les autres,

l'absence de critère clinique certain d'une part, le nombre de fumeurs d'autre part, rendent difficile d'affirmer toujours la responsabilité du tabac.

Aussi a-t-on demandé à l'expérimentation les preuves que la clinique ne peut fournir.

* * *

Etudiant l'action de doses élevées de fumée de tabac sur le lapin ou la souris, le Professeur G. Guilain et son élève A. Gy ont pu comparer les différents tabac entre eux, pour chacun déterminer les *doses mortelles*, provoquer les *symptômes nerveux qui précèdent la mort*, préciser les lésions cérébrales histologiques occasionnées par le tabac.

0 cm³,5 à 1 cm³ de macération à 10 ou 20 p. 100 de tabac dit dénicotinisé, intra-veineux, entraînait chez le lapin en expérience : de la dyspnée, des crises épileptiformes plus ou moins violentes, des paralysies transitoires des quatre membres ou du train postérieur ; une grande asthénie. Ces doses répétées quotidiennement entraînent parfois la mort ; le plus souvent l'animal survit, mais amaigri, profondément troublé dans sa nutrition.

La dissolution aqueuse de fumée de tabac à la dose de 1 cm³ entraîne parfois des convulsions le plus souvent seulement de l'amaigrissement ; cette solution

répétée quotidiennement à la dose de 10 cm³. entraîne la mort en quelques semaines, par troubles de la nutrition.

2 à 3 cm³. de tabac dénicotinisé entraînent chez le lapin des crises convulsives, des paralysies transitoires de l'asthénie ; l'animal meurt quelques jours plus tard

4 à 5 cm³. de tabac dénicotinisé, 2 cm³. de tabac ordinaire entraînent la mort sans manifestation nerveuse. L'insufflation sans cutanée de fumée de tabac à la souris entraîne : dyspnée, hypéresthésie ; parfois convulsions et mort.

* * *

L'examen anatomique a montré, au Professeur G. Guillaïn et à A. Gy le maximum de lésions au niveau du foie et du cerveau. De ce côté les lésions semblent essentiellement cellulaires ; le système vasculaire cérébral est intact (absence d'athérome, d'artérite chronique, d'hémorragie) ; il n'existe non plus ni méningite chronique, ni prolifération névroglique. Les lésions cellulaires se constatent sur les différentes circonvolutions et dans les différentes couches de l'écorce cérébrale ; elles sont diffuses et n'atteignent pas l'ensemble des cellules ; elles se sont pas constantes d'ailleurs. Elles consistent en chromatolyse — les corps granuleux sont diminués de nombre, poussiéreux

décolorés — et en vacualisation, les vacuoles étant marginales ou centrales, semblant déterminer parfois un véritable éclatement de certaines cellules.

Cette étude du Professeur G. Guillaïn affirme donc l'affinité du tabac pour le système nerveux et met en évidence la nocivité du tabac vis-à-vis de la cellule.

* * *

D'autre part si le système vasculaire cérébral est intact, la nicotine est « de tous les excitants celui qui agit le plus énergiquement sur la *circulation cérébrale*, parce qu'à l'influence vaso-motrice vient se joindre une accélération considérable du cœur ».

L'augmentation de volume du cerveau, analysée et inscrite par E. Wertheimer, « débute avec l'élévation de pression, bien que le cœur soit encore ralenti à ce moment ; mais elle arrive à son maximum quand la paralysie du pneumogastrique a succédé à son excitation initiale ».

Cette constatation de Wertheimer est confirmée par les travaux de Ch. Fleig déjà cités : l'inhalation bucco-pulmonaire de fumée chez le chien, s'accompagne d'une vaso-dilatation intense et durable, le plus souvent d'emblée parfois précédée d'une faible diminution de volume concordant avec la chute tensionnelle initiale ; le volume cérébral diminue lorsque la tension

artérielle revient à la normale, lorsque le cœur et la respiration se régularisent.

Les muqueuses de la bouche et du nez, ajoute Ch. Fleig, suivent les réactions vaso-motrices du cerveau.

* * *

Troubles psychiques par intoxication tabagique

Les modifications de la circulation encéphalique, les lésions histologiques cérébrales constatées expérimentalement, les troubles psychiques souvent accusés par les fumeurs, ont amené les expérimentateurs à étudier l'action du tabac sur la mémoire, sur les actes réflexes élémentaires.

* * *

« *Fumée de tabac et mémoire* » tel est le titre de la note de Pierre Mathieu et L. Merklen à la Société de Biologie en 1922 : ces deux auteurs ont entrepris des expériences en série sur la souris blanche ; ils étudiaient l'influence exercée par l'intoxication tabagique aiguë sur l'acquisition et la conservation par l'animal de l'habitude de parcourir un labyrinthe compliqué, soit pour chercher sa nourriture, soit simplement pour retrouver sa cage habituelle.

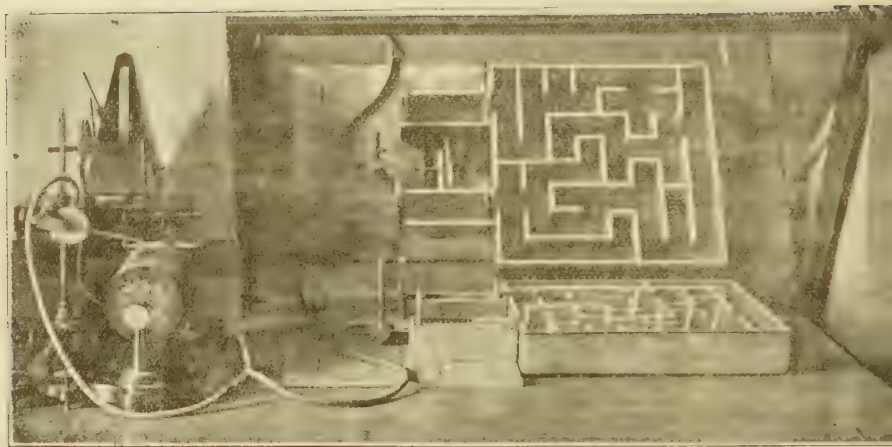


Fig. 4. — Dispositif expérimental de Pierre Mathieu et L. Merklen.

Ce labyrinthe est pourvu à l'entrée et à la sortie d'un vestibule muni de portes à glissières ; le plancher oscillant de ce vestibule communique avec un tambour inscripteur monté sur un chariot automoteur. Ce tambour est, en outre, conjugué avec un métronome. Pendant l'inscription de la durée du parcours on observe, à *distance*, grâce à un plafond vitré du labyrinthe et à une glace de 45°.

Les animaux en expérience arrivent à une grande stabilité du parcours qu'ils font, par exemple en douze à vingt secondes, suivant les sujets, dans le cas d'un labyrinthe dont la piste normale est de 124 cm.

Pour intoxiquer l'animal, les auteurs utilisent une cloche de dix litres en communication d'une part avec une pompe aspirante, de l'autre, par deux tubulures munies de robinet avec un fume cigarette et avec l'air extérieur. Le tout est installé de façon à ce que, dans la cloche, une circulation d'air de un litre à la minute y amène la fumée produite par une cigarette se consumant en dix minutes.

De leurs expériences, Pierre Mathieu et son collaborateur M. Merklen, concluent : un séjour unique de dix à quinze minutes dans la cloche ne produit *aucun trouble immédiat* ; l'animal, qui, d'ailleurs boit et mange volontiers aussitôt après l'intoxication, parcourt également le labyrinthe aussi vite et parfois même plus vite que normalement. Par contre dans les heures qui suivent cette intoxication unique et brève, il manifeste des hésitations et commet des erreurs aux carrefours.

La durée du parcours s'allonge, par suite, pour atteindre, dans un délai de vingt quatre à quarante huit heures, son maximum, cinquante à cent secondes. Le retour à la normale se fait ensuite en deux à trois jours.

Le renouvellement quotidien de l'intoxication ne modifie pas le sens du phénomène, la durée du parcours continue alors à s'accroître jusqu'à un maximum et décroît plus lentement.

L'analyse de ce phénomène permet d'autre part de montrer que c'est la *mémoire d'évocation* qui paraît plus troublée que la mémoire de fixation, car un deuxième parcours, tenté immédiatement après un parcours hésitant se fait dans des conditions assez voisines de la normale.

L'action nocive du tabac sur la mémoire est donc indubitable ; notons, cependant dans les résultats de cette belle expérience, un certain degré d'accoutumance possible.



Récemment, Léon Binet et son collaborateur C. Zamfir étudiaient dans des expériences aussi intéressantes qu'instructives l'action de la nicotine et du tabac sur les centres nerveux supérieurs, en utilisant le poisson comme « test biologique ».

Les expériences de E. Hédon, les travaux de C. Delezenne et Mlle S. Ledebt, les recherches de Paul Portier et de J. Lopez Lomba, ont bien montré les services que pouvait rendre le poisson dans l'étude des substances toxiques : « L'absorption au niveau de leurs bronches réalise en effet la pénétration du poison par une voie qui le conduit directement aux capillaires artériels et ceux-ci sont le champ d'action des poisons ».

Aussi Léon Binet et son collaborateur C. Zamfir ont-ils pensé « que des substances toxiques, absorbées par les branchies, vont toucher facilement le système nerveux central, puisque les vaisseaux efférents de l'appareil branchial aboutissent de suite aux racines aortiques qui se réunissent en avant pour former le cercle artériel céphalique, d'où naissent les artères de la tête. Partant de ces données on pouvait prévoir, qu'on déclencherait des désordres graves chez le poisson, si on ajoutait à l'eau dans laquelle il vit une macération de tabac ou de la nicotine ».

Se mettant toujours dans les conditions requises pour de telles études (volume d'eau, forme du vase, température extérieure), ils ont recherché les modifications possibles des réactions psychiques des poissons sous l'influence de l'intoxication tabagique ou nicotinique. Leurs essais ont porté sur l'épinoche qui peut présenter des *réflexes dits conditionnels*. Ces réflexes ont été étudiés dans d'importants travaux chez les êtres supérieurs par J.P. Pawlof ; or chez les poissons une association peut s'établir entre la perception de la nourriture et une couleur déterminée.

L'épinoche est attirée par la couleur rouge et si, dans un aquarium on laisse tomber un fil rouge, elle se précipite sur lui comme elle le fait sur un petit ver rouge.

Par contre, elle est insensible au jaune et si l'on

plonge dans l'aquarium une pince, de couleur jaune, le poisson n'est pas attiré vers elle.

On habitue l'épinoche à manger des vers rouges qui lui sont présentés avec la pince jaune ; une semaine plus tard, il suffit d'introduire dans l'eau la pince jaune sans ver pour voir le poisson attiré par la pince jaune. Il s'est établi un *réflexe dit conditionnel*.

D'abord, le réflexe est fragile et il suffit de laisser le poisson un seul jour sans lui donner de nourriture avec la pince jaune pour noter sa disparition. Mais après dix neuf jours d'accoutumance, il semble bien établi : pendant deux jours, les épinoches sont nourries avec des vers directement jetés dans l'eau, et elles réagissent néanmoins lorsque, au troisième jour, on leur tend la seule pince jaune.

Les auteurs soumettent alors des poissons ainsi accoutumés, du point de vue associatif, à une solution diluée de nicotine ($0\text{ cm}^3.002\text{ p. }1.000$) et cela pendant vingt quatre heures.

L'examen des épinoches montre alors que le réflexe conditionnel ne se manifeste plus : l'épinoche accepte le ver rouge jeté directement dans l'eau et se précipite sur lui pour le manger : mais elle reste indifférente à la pince jaune présentée isolément.

Soustraites à cette solution, et placées dans l'eau de rivière normale, les épinoches un jour plus tard

reprennent leur réflexe conditionnel, un instant dissipé par la nicotine.

Ces belles expériences mettent bien en évidence l'action nocive de la nicotine sur l'activité des centres nerveux supérieurs, *la nicotine pouvant annihiler les réflexes conditionnels bien établis.*

*
* * *

Il serait encore plus intéressant si possible d'étudier l'action du tabac expérimentalement sur les centres nerveux supérieurs de l'homme : aussi, sur la suggestion du Professeur Léon Binet, Raymond Jonnart et Mlle L. Maire, dans des expériences récentes, ont recherché *comment variaient les temps de réactions visuels* sous l'influence de diverses substances d'usage courant, et en particulier du tabac.

Les temps de réaction ont donné lieu à un nombre considérable de travaux depuis ces trente dernières années ; la méthode employée est généralement celle dont le principe a, depuis longtemps déjà, été indiqué par d'Arsonval. Mais, depuis ces travaux anciens, la technique s'est considérablement perfectionnée, surtout sous l'impulsion de chercheurs tels que Jean Camus et ses collaborateurs, H. Piéron, Beyne, A. Fessard, H. Laugier, pour ne citer que des noms français.

Indépendamment de l'intérêt de pouvoir faire précéder, dans certains cas, le temps de réaction proprement dit d'une certaine durée d'attention préliminaire, les travaux de Thos. N. Jenkins ont montré qu'un stimulus sonore avait une action « facilitante » sur ces réactions. La mise au point récente d'une technique précise de mesure des « temps de réaction visuels à signal auditif », un nouveau chronoscope de haute précision ont permis d'apporter une solution à des problèmes concernant l'influence de la durée d'attention préliminaire, de l'intensité d'éclairement et des contrastes, sur les temps de réaction.

Dans les expériences de Raymond Jonnart, Mlle L. Maire et Banse, l'attention du sujet est sollicitée par un signal auditif mu par un opérateur qui déclenche en même temps un chronoscope. Au bout d'un certain temps (durée d'attention préliminaire) indiqué par ce chronoscope et inconnu du sujet, l'opérateur déclenche un second chronoscope placé devant le sujet : dès que celui-ci voit le départ de l'aiguille il doit « réagir » le plus rapidement possible en pressant sur un contact qu'il tient à la main. Cette manœuvre a pour effet d'arrêter ce second chronoscope sur un chiffre qui indique, en centièmes de secondes, le « temps de réaction » du sujet, c'est-à-dire le temps écoulé depuis la perception du départ de l'aiguille jusqu'à son arrêt.

Toutes les mesures ont été faites vers la fin de l'après-midi, au moins 4 heures après le repas. Le sujet fumait 2 cigarettes ordinaires en 10 minutes en absorbant la fumée aussi complètement que possible ; les temps de réaction étaient mesurés avant et après : la même expérience était répétée pendant quelques jours, tant que les sujets ne présentaient aucune accoutumance. A la fin de la série, les moyennes et les écarts moyens étaient calculés pour l'ensemble des expériences et en tenant compte du temps écoulé depuis l'absorption de la fumée jusqu'à la mesure de chacun des temps de réaction, ceux-ci étant répartis de la même façon dans le temps pour chaque expérience.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant. La valeur du temps de réaction normal, pris entre chaque série de mesures, représente la moyenne de 600 déterminations. Sa valeur était remarquablement constante d'une expérience à l'autre, comme le prouve l'écart moyen correspondant, 0,91.

	Temps des réactions	Ecarts moyens
Avant inhalation	17,5	0,91
Après 2 minutes	17,0	0,83
Après 6 minutes	17,3	1,52
Après 10 minutes	17,5	1,32
Après 14 minutes	18,0	1,24
Après 18 minutes	18,0	1,40
Après 15 minutes	18,5	1,30
Après 35 minutes	17,6	1,20
Après 40 minutes	18,0	1,35
Après 45 minutes	17,5	1,15
Après 60 minutes	17,4	1,10

On voit que le temps de réaction, après avoir présenté une légère amélioration dans les quelques minutes qui suivent l'absorption de la fumée de tabac, tant au point de vue vitesse (baisse du temps de réaction) que comme régularité (baisse de l'écart moyen), se ralentit ensuite, croissant très régulièrement pendant une demi-heure en même temps que le sujet devient de plus en plus irrégulier.

La récupération de la vitesse normale se fait plus rapidement, et est à peu près complète au bout d'une heure, mais l'écart moyen est encore à ce moment relativement élevé : 1,10.

La durée de l'intoxication nicotinique, bien plus que son intensité doit être retenue ici pour une si petite consommation de tabac. Or un fumeur moyen brûle 10 cigarettes par jour..

Il est intéressant de rapprocher ces mesures des travaux de Rizzolo ; cet auteur étudiant les effets de la nicotine sur la substance blanche de l'écorce cérébrale d'un chien, expériences limitées aux points moteurs optima pour le clignement de l'œil et pour les mouvements de la patte antérieure droite, a constaté que « l'application de nicotine à 1 p. 100 pendant 1 à 2 minutes sur la substance blanche (écorce cérébrale) d'un point moteur modifie la chronaxie de ce point moteur. La première application provoque une diminution de 23 p. 100 à 30 p. 100 de la valeur primitive

de la chronaxie. La seconde application amène une diminution de 33 à 57 p. 100. La troisième application au contraire est suivie d'une augmentation de 25 à 43 p. 100. Avec la cinquième application, la chronaxie peut augmenter jusqu'à 86 p. 100 de sa valeur primitive ».

La variation des temps de réaction est exactement parallèle aux variations de la chronaxie chez le chien, tout au moins chez le seul sujet que les auteurs aient eu à leur disposition. Il y a donc peut-être aussi chez l'homme une relation entre les paramètres de l'excitabilité et la vitesse des réactions psychomotrices. Ces expériences portant sur un seul sujet ne permettent sans doute pas de généraliser ; mais ce rapprochement entre l'expérimentation chez l'homme et chez l'animal est du plus haut intérêt.

CHAPITRE IV

Y A-T-IL ACCOUTUMANCE AU TABAC ?

Ces expériences sur la circulation, sur le sang, sur le système nerveux, mettent en évidence, d'une façon indiscutable, le rôle nocif du tabac sur l'organisme, et les diverses expériences sur les temps de réaction permettent, nous l'avons vu, une comparaison entre l'animal, sujet d'expériences en règle, et l'homme.

Mais il s'agit dans tous ces cas, et Raymond Jonnart et Mlle Maire y insistent aussi dans leur étude, de sujets ne présentant « aucune accoutumance ». Ce sont tous en somme des *accidents de première intoxication*, des accidents aigus.

Cependant, Pierre Mathieu et L. Merklen, dans leurs expériences sur l'action de la fumée sur la mémoire, notent que « le renouvellement quotidien de l'intoxication ne modifie pas le sens du phénomène, la durée du parcours continue alors à s'accroître jusqu'à un

maximum et décroît plus lentement »; l'accoutumance ne modifie donc guère, ici, les troubles dus à l'intoxication tabagique.

De même A. Tournade et J. Malméjac, dans leurs expériences sur les chiens en anastomose surrénalo-jugulaire, n'ont pu constater d'accoutumance : « des animaux traités depuis des semaines et des mois par une injection sous-cutanée quotidienne d'un miligramme de nicotine manifestent, quand on les soumet à l'inhalation de fumée de tabac, des troubles aussi accusés que des sujets neufs. De plus, lorsqu'un chien au cours d'une même expérience, subit plusieurs inhalations suffisamment espacées (d'une demi heure à 3/4 d'heure) les effets obtenus à chaque agression sont sensiblement les mêmes ».

Erik Lundberg et Stina Thyselius Lundberg constatent une hyperglycémie aussi forte chez les fumeurs que chez les non fumeurs, sous l'action expérimentale de la fumée de tabac.

Il n'y aurait donc pas accoutumance ? Cependant les fumeurs arrivent à absorber une quantité considérable de tabac sans présenter de troubles soit nettement appréciables, soit proportionnels à la quantité inhalée.

Aussi Léon Binet et son collaborateur C. Zamfir ont entrepris de donner une solution à cette question d'importance primordiale, en utilisant le « poisson comme test biologique ».

Des cyprins dorés ont été accoutumés du 7 novembre au 29 décembre, en restant un jour sur deux dans des bocaux qui contenaient pour chaque poisson 200 cm³. de liquide préparé. Il s'agissait dans la circonstance de l'eau additionnée d'une macération de tabac. Celle-ci était obtenue en ajoutant 2 grammes de tabac (Maryland) à un litre d'eau de rivière; la macération durait vingt quatre heures, pendant lesquelles elle était agitée plusieurs fois; ce laps de temps écoulé, on pratiquait une filtration, et le liquide obtenu était ajouté à l'eau des aquarium, d'abord dans une proportion de 7,5 p. 100, puis progressivement de 10 de 15 jusqu'à 22, 5 p. 100. Le liquide de macération était préparé tous les jours et, d'autre part les animaux en expérience, après avoir séjourné vingt quatre heures dans les aquariums additionnés de macération de tabac, étaient placés le jour suivant dans des réservoirs de grande dimension, à eau courante.

Après un entraînement progressif de cinquante et un jours, on effectua des expériences comparatives.

Dans deux bocaux de même forme, contenant 600 cc. d'eau de rivière antérieurement additionnée de 35 cc. p. 100 de la macération précédente on place trois cyprins neufs et trois cyprins qui ont été accoutumés. La température de l'eau est de 14°5 des deux côtés.

Deux heures dix minutes après le début de l'expérience, les trois cyprins neufs sont morts (l'un est mort après cinquante cinq minutes, le second après soixante cinq minutes, le troisième après deux heures dix minutes).

Les trois cyprins accoutumés sont en vie; deux sont normaux, en apparence, un troisième à son équilibration altérée. Placés alors dans de l'eau de Seine ordinaire, ils survivent tous les trois. La même expérience a été répétée, avec le même résultat.

Dans un autre essai, on utilise une eau, plus toxique, contenant 40 p. 100 de la macération fraîchement préparée et on introduit deux cyprins neufs et deux cyprins préparés.

La température des aquariums est de 14°. Après deux heures quarante cinq minutes, les quatre poissons sont immobiles, ventre en l'air, on les met alors dans une eau de rivière normale; les cyprins neufs restent inertes; les cyprins accoutumés se raniment, s'agitent et reprennent leur équilibre.

Enfin, les auteurs opèrent avec une solution hyper-toxique sur des animaux accoutumés depuis soixante six jours. Des poissons ont été placés dans la macération fraîche précitée, non diluée: après quarante cinq minutes, les poissons neufs sont morts; les poissons accoutumés survivent.

Les expériences ont été reprises par les auteurs en utilisant la nicotine (nicotine pure de chez Poulenc);

la tanche et l'épinoche ont été les sujets d'expérience. Ces poissons ont été accoutumés à des solutions très diluées de nicotine pendant un mois (un jour sur deux) et ils supportent à cette date, pendant vingt quatre heures, des dilutions de nicotine qui sont inévitablement mortelles, pour les poissons témoins (0 cm³. 003 de nicotine pure Poulenc par litre d'eau).

Il y a donc possibilité d'accoutumance au tabac et à la nicotine. Cependant cette accoutumance n'empêche pas certains troubles, trouble de l'équilibration chez un cyprins accoutumé dans la première expérience ; inertie des trois cyprins accoutumés dans la deuxième expérience ; ils ne se raniment que dans l'eau de rivière.

Chez l'homme l'accoutumance semble évidente : elle seule peut expliquer les quantités de fumée et de nicotine absorbées sans trouble apparent ; cependant chez un fumeur habitué aux cigarettes, le cigare, la pipe occasionnent fréquemment des troubles de gravité variable.

Le plus souvent il s'agit seulement de vertiges, céphalée, pâleur, parfois même de vomissements et diarrhée.

Fleig et de Visme insistaient sur le fait que l'homme présente au tabac de la tolérance et non une absence de réaction.

L'hypertension artérielle est la règle chez les grands fumeurs disaient ces auteurs ;

l'examen du pouls, met en évidence de la tachy-

cardie, l'examen du tube digestif une exagération du péristaltisme intestinal.

Deux auteurs anglais, J. Parkinson et Hilmar Keoford, ont fait pendant la dernière guerre des observations du plus haut intérêt chez des hommes déjà accoutumés au tabac : ils faisaient fumer des cigarettes à des hommes en parfaite santé et à des hommes se plaignant de troubles dans la région précordiale sans lésion cardiaque appréciable objectivement ; ils notaient, chez les sujets sains, une augmentation des pulsations atteignant 6 et chez les sujets légèrement tarés une augmentation des pulsations atteignant 9 ; de même chez les premiers l'élévation de la tension artérielle était de 6 cm³ de mercure, de 7 cm³ sur les seconds, autant sur la minima que sur la maxima. Enfin essoufflement plus rapide chez les deuxièmes. Donc, légère tachycardie, légère hypertension dans tous les cas ; mais troubles plus marqués chez les sujets à cœur irritable.

Strooman étudie l'action du tabac chez un fumeur habituel, homme de 40 ans : après avoir tiré 2 ou 3 fois sur une cigarette le pouls passe de 78 à 120, la tension artérielle de 135 à 162 ; retour à la normale après 20 à 30 minutes.

En conclusion : l'accoutumance existe : elle explique le peu de gravité, immédiate tout au moins, des troubles présentés par les fumeurs ; mais il s'agit d'une *atténuation* et non d'une *disparition* de la nocivité du tabac.

CONCLUSIONS

L'ensemble des documents expérimentaux rapportés dans ce travail, — documents anciens et documents nouveaux, — nous permet de tirer les conclusions suivantes :

1° La fumée de tabac perturbe indiscutablement la circulation, déterminant une hypertension sur l'existence et l'intensité de laquelle il n'est guère permis de discuter.

2° Les humeurs de l'organisme se trouvent parallèlement et singulièrement modifiées : les expériences comprises dans ce travail, montrent la netteté de l'hyperglycémie tabagique, et mettent par ailleurs en évidence une polyglobulie assez forte qu'il faut ranger dans le groupe de ce que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de polyglobulie à court terme, dite de mobilisation.

3° Il est possible de démontrer, chez les animaux soumis à l'action du tabac, des troubles de la mémoire (altération de la mémoire d'évocation), et de constater la disparition momentanée des réflexes d'association.

Par ailleurs, on peut trouver chez l'homme des perturbations des réactions psycho-motrices (allongement et irrégularité des temps de réaction et des écarts moyens).

4^o L'accoutumance au tabac a pu être démontrée dans le domaine expérimental. Mais il semble qu'il n'y a là qu'une atténuation du pouvoir toxique du tabac.

Vu le Doyen,
ROUSSY.

Vu le Président,
Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BALL. — *L'Athérome tabagique chez l'homme et les animaux*, (Thèse, Lyon, 1907).
- BERNARD (Cl.). — *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*.
- BERNARD (L.). — « Du rôle des capsules surrénales dans les états pathologiques », (*Rev. Méd.*, 1907, n° 10, 10 octobre 1907).
- BINET (L.). — « La fumée du tabac est-elle un poison du cerveau », *La Presse Médicale*, 31 janvier 1925, Mouvement Physiologique, n° 9, p. 134.
- BINET (L.) et GLEY (P.). — *Traité de Physiologie normale et pathologique*, (Système nerveux : la circulation cérébrale, t. IX, p. 429).
- BINET (L.) et ZAMFIR (C.). — *Recherches expérimentales sur l'intoxication par le tabac et la nicotine*, (Soc. Médic. des Hôp. de Paris, Séance du 12-6-31, 3^e série n° 21, p. 1106).
- « Les effets du tabac », *La Presse Médicale*, 29 août 1931, n° 69, p. 1283).
- BLANC (H.). — *La mort par le tabac*, (Thèse, Paris, 1923).
- CAPONETTO (Andréa). — « Azione della nicotina sul tasso glicemico », (*Biochimica e Terap.*, sper. XV, 376-382, oct. 1928. Anal. in *Journal de Physiologie et de Pathologie comparée*, 1929, t. XXVII, p. 407.

CARNOT (H.). — « Intoxications », In *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de Brouardel et Gilbert).

CLARK. — « Effets expérimentaux du tabac sur le système nerveux », (*Méd. Rec.*, 29 juin 1907).

CLERC. — Fibrillations après injections de nicotine », (*C. R. Soc. Biol.* 1912, t. LXXII, p. 703).

— « La nicotine sur le cœur isolé de quelques mammifères (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 316).

CLERC et PEZZI. — « Action de la fumée de tabac sur le cœur isolé du lapin » (*C.R. Soc. Biol.*, t. LXXXVI, p. 58, 17 janvier 1914).

DANIELOPOLU, D. SIMICI et DIMITRIU. — « Action du tabac sur la motilité de l'estomac étudiée chez l'homme à l'aide de la méthode graphique », (*C.R. Soc. de Biol.*, XCII, Février 1925).

DUVOIR et DESOILLE. — Tabac, empoisonnement aigu : symptômes et médecine légale (*P.M.C.*).

— Nicotine : empoisonnement (*P.M.C.*).

FLEIG. — « L'oxyde de carbone et l'intoxication par la fumée de tabac » *Acad. des Sciences*, 6 avril 1908).

— « Influence de la fumée de tabac et de la nicotine sur le développement de l'organisme (*C.R. Soc. Biol.*, LXIV, p. 683, avril 1908).

— « Action physiologique comparée de la nicotine et de la nicotéine en particulier sur le cœur isolé de mammifère », (*C.R. Soc. Biol.*, t. LXXII, p. 444, 1912).

FLEIG et de VISME. — « Etude expérimentale de l'intoxication par la fumée de tabac, action sur la pression sanguine (*C.R. Soc. Biol.*, 9 nov., 1907, t. LIX, p. 435).

— « Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs (*C. R. Soc. Biol.*, 30 nov. 1907, t. LIX, p. 578) et, *C. R. Soc. Biol.* 7 déc. 1907, t. LIX, p. 628).

- « Sur les modifications du volume du rein produites par les inhalations de fumée de tabac (*C.R. Soc. Biol.*, 28 déc., 1907, t. LIX, p. 798).
- « Sur les conditions d'étude de l'intoxication par la fumée de tabac (*C.R. Soc. Biol.*, 25 janv. 1908, t. LXIV, p. 114).
- « Mécanisme des effets cardiaques de la fumée de tabac (*C.R. Soc. Biol.*, 1^{er} février 1908, t. LXIV, p. 173).
- « Mécanisme des effets respiratoires de la fumée de tabac (*C.R. Soc. Biol.*, 8 février 1908, t. LXIV, p. 206).

GEBROWSKI. — *Contribution à l'étude de la fumée sur les vaisseaux sanguins.*

GOUGET. — « Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale », (*Pr. Médic.*, 22 août 1906).

- « Athérome humain, athérome expérimental et capsules surrénales », (*Pr. Médic.*, 16 nov. 1907, n^o 92).

GUILLAIN et GY. — « Etude comparative des différentes méthodes permettant d'expérimenter la toxicité du tabac » (*C.R. Soc. Biol.*, 2 nov. 1907, t. LIX, p. 407).

- « Recherches expérimentales sur l'influence de l'intoxication tabagique sur la gestation (*C.R. Soc. Biol.*, 30 nov. 1907, t. LIX, p. 583).
- « Recherches expérimentales sur la toxicité des tabacs dits dénicotinisés, » (*C.R. Soc. Biol.*, 14 déc. 1907, t. LIX, p. 684).
- « Contribution à l'étude des lésions aortiques expérimentales déterminées par l'intoxication tabagique, (*Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, du 19 juin 1908).
- « Les lésions hépatiques dans l'intoxication tabagique expérimentale » (*C.R. Soc. Biol.*, 21 nov. 1907, t. LXXV, p. 482).

- « Les lésions des cellules nerveuses cervicales dans l'intoxication tabagique expérimentale » (*C.R. Soc. Biol.*, 12 déc. 1908, t. LXXV, p. 642).
- GY. — *Le tabagisme*, (Th. Paris, 1909).
- HENRIKSSON (H.). — « Zur Kenntniss der Einwirkung des Tabakranchens auf den Krislauf » (*Skand. Arch. Physiol.*, t. LX, p. 143, 1930).
- HENRION (J.). — *Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire sous l'influence de certaines actions toxiques ou médicamenteuses*, (Th. Paris, 1929)
- HUCHARD. — « Angine de poitrine tabagique », (*Rev. Médicale*, 1883).
- « Action générale du tabac sur l'organisme » (*Bull. médical*, 22 mai 1889).
- JONNART et M^{lle} L. MAIRE. — « Influences de quelques substances usuelles sur les temps de réaction visuels à signal auditif, » (*Presse Médicale*, n° 40, 7 oct. 1933, p. 273).
- KRAVKOFF. — « Roussky Vrach », t. XIII^e, (Anal. in *Arch. mal. du cœur*, 1914, p. 584).
- KUSULTZOW. — *Naunyn-Schmiedeberge* », *Arch.* 135, S. 333, 1928.
- LANGLEY. — *Journal of Physiol.*, 1905, t. XXXIII, p. 374-413.
- LAUBRY, J. WALSER et L. DEGLAUDE. — « Action expérimentale du tabac et de la nicotine sur le débit coronarien », *Bull. de l'Acad. de Médecine*, Séance du 25 avril 1933, t. CIX, n° 16.
- LÉVY-VALENSI. — « Tabac : intoxications », (*P.M.C.*, t. VIII).
- LOEPER. — « Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose », (*Presse Médicale* 1906, n° 30).

- LOEPER et BOVERI. — « Athérome aortique expérimental par le tabac et l'ergotine », (*Soc. Anat.*, 31 mai 1907).
- E. LUNDBERG et STINA THYSELIOUS LUNDBERG. — « Recherches sur le mécanisme régulateur endocrinien ; influence du tabac à fumer sur le sucre sanguin », (*Acta medica, scandinava*, suppl. XXXVI, 1931).
- MATHIEU (P.) et MERKLEN (L.). — « Fumée de tabac et mémoire », (Réunion biologique de Marseille, 16 sept. 1922, in *C.R. Soc. de Biol.*, 1922, t. LXXXV n° 28, p. 879).
- MEYER (Félix). — *Arch. für Anat. und Physiologie*, 1912, p. 223.
- PACHON. — « Quelques remarques sur l'interprétation des tracés pléthysmographiques et les effets cardiovasculaires de la fumée de tabac, » (*C.R. Soc. Biol.*, 13 déc. 1907).
- PARKINSON (J.) et HILMAR KOEFFORD. — Anal. in *Arch. des mal. du cœur*, 1918, p. 132-133.
- POUEY (A.). — *Le tabac et le tabagisme chronique*, Thèse de Paris, 1931).
- RIZZOLO. — « Effets de la nicotine sur l'excitabilité de la substance blanche », (*C.R. Soc. Biol.*, 14 janv. 1928, p. 133, t. XCVIII).
- ROGER (H.). — « Les poisons cérébraux », (in *Nouveau Traité de Pathologie générale*).
- SAWODSKOY. — Cité par Zunz (*éléments de pharmacodynamie spéciale*, 1932, p. 261).
- STROOMAN. — *Verhandlungen d. Ges. für inn. Méd.* 1925, S. 418.
- SIMICI (D.) et MARCU (I.). — « Recherches pléthysmographiques sur l'action vasculaire de la fumée de tabac chez l'homme », *Journal de physiologie et de pathologie générales*, t. XXV, p. 50, 1927).

- TOURNADE (A.), CHABROL (M.) et MALMÉJAC (J.). — « Sur l'adrénalino-sécrétion que déclanche l'injection intraveineuse de nicotine; part de l'adréalinémie dans l'apnée nicotinique » (*C.R. Soc. Biol.*, 17 mai 1926, t. XCIV, p. 1002).
- « Sur le mécanisme de la syncope nicotino-chloroformique (*C. R. Soc. Biol.* 17 mai 1926, t. XCIV, p. 1005).
- TOURNADE (A.) et MALMÉJAC (J.). — « Au sujet de la syncope nicotino-chloroformique et de son mécanisme » (*C.R. Soc. Biol.*, 9 juin 1928, t. XCIX, p. 156).
- « L'inhalation de la fumée de tabac. Etude expérimentale de ses effets toxiques », (*Bull. de l'Acad. Royale de Médecine de Belgique*, 5^e série, t. X., p. 653, 1930).
- VAQUEZ. — *Les maladies du cœur.*
- VAS. — « De l'intoxication chronique par la nicotine et par l'alcool », (*Archiv. für experim. Path. u. Pharmac.*, XXXIII, 2 et 3, p. 141).
- WERTHEIMER. — *Arch. de Physio normale et pathologique*, 1894, p. 302.
- ZUNZ. — *Eléments de Pharmacodynamie spéciale.*
-

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	11
<i>Action du tabac sur la circulation sanguine</i>	14
1. Action du tabac sur la pression sanguine..	15
2. Action du tabac et de la nicotine sur le cœur	16
3. Action du tabac et de la nicotine sur les vaisseaux	21
4. Nature des causes déterminant cette hy- pertension, ces modifications cardio- vasculaires	
<i>Action du tabac sur le sang , le sucre sanguin</i>	37
1. Le tabac et les éléments figurés du sang..	37
2. Action du tabac sur la glycémie	48
<i>Action du tabac sur le système nerveux</i>	59
1. Examen anatomique	61
2. Circulation cérébrale	62
3. Troubles psychiques :	63
a. Fumée de tabac et mémoire	63
b. Réflexes conditionnels	
c. Temps de réaction visuels	
<i>Y a-t-il accoutumance au tabac</i>	74
CONCLUSIONS	80
BIBLIOGRAPHIE	82

